FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1930 N°.....

# THÈSE

423

POUR LE

# DOCTORAT EN MÉDECINE

PRÉSENTÉE PAR

**Basile CRISTESCO**

*de la Faculté de Médecine de Paris*

Né le 1er Janvier 1903, à Ploesti (Roumanie)

---

# LES RÉSULTATS
# des Cures Insuliniques prolongées
## dans le
# Traitement du Diabète Consomptif

---

*Président* : M. RATHERY, professeur.

---

PARIS

LES PRESSES UNIVERSITAIRES DE FRANCE

49, Boulevard Saint-Michel, 49

1930

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1930 N°.....

# THÈSE

POUR LE

# DOCTORAT EN MÉDECINE

PRÉSENTÉE PAR

**Basile CRISTESCO**

*de la Faculté de Médecine de Paris*

Né le 1er Janvier 1903, à Ploesti (Roumanie)

# LES RÉSULTATS
# des Cures Insuliniques prolongées
## dans le
# Traitement du Diabète Consomptif

*Président* : M. RATHERY, professeur.

PARIS

LES PRESSES UNIVERSITAIRES DE FRANCE

49, Boulevard Saint-Michel, 49

1930

Le Doyen : **M. ROGER.**

## I. — PROFESSEURS

| | MM. |
|---|---|
| Anatomie | ROUVIÈRE. |
| Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale | CUNÉO. |
| Physiologie | ROGER. |
| Physique médicale | STROHL. |
| Chimie médicale | DESGREZ. |
| Bactériologie | LEMIERRE. |
| Parasitologie et histoire naturelle médicale | BRUMPT. |
| Pathologie et thérapeutique générales | N... |
| Pathologie médicale | N... |
| Pathologie chirurgicale | LECÈNE. |
| Anatomie pathologique | ROUSSY. |
| Histologie | CHAMPY. |
| Pharmacologie et matière médicale | TIFFENEAU. |
| Hydrologie thérapeutique et climatologie | Maurice VILLARET. |
| Thérapeutique | LOEPER. |
| Hygiène et médecine préventive | TANON. |
| Médecine légale | BALTHAZARD. |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie | MÉNÉTRIER. |
| Pathologie expérimentale et comparée | RATHERY. |
| Clinique médicale | CARNOT.<br>BEZANÇON.<br>ACHARD.<br>Marcel LABBÉ. |
| Hygiène et clinique de la première enfance | LEREBOULLET. |
| Clinique des maladies des enfants | NOBÉCOURT. |
| Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale | H. CLAUDE. |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques | GOUGEROT. |
| Clinique des maladies du système nerveux | GUILLAIN. |
| Clinique des maladies infectieuses | TEISSIER. |
| Clinique de la Tuberculose | Léon BERNARD. |
| Clinique chirurgicale | DELBET.<br>HARTMANN.<br>LEJARS.<br>GOSSET. |
| Clinique ophtalmologique | TERRIEN. |
| Clinique urologique | LEGUEU. |
| Clinique d'accouchements | COUVELAIRE.<br>BRINDEAU.<br>JEANNIN. |
| Clinique gynécologique | J.-L. FAURE. |
| Clinique chirurgicale infantile et orthopédie | OMBRÉDANNE. |
| Clinique thérapeutique médicale | VAQUEZ. |
| Clinique oto-rhino-laryngologique | SEBILEAU. |
| Clinique thérapeutique chirurgicale | Pierre DUVAL. |
| Clinique propédeutique | SERGENT. |
| Professeur sans chaire | BRANCA.<br>MAUCLAIRE. |

## II — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ABRAMI .....Pathologie médicale.
ALAJOUANINE ..Neurologie et Psychiâtrie
AUBERTIN .....Pathologie médicale.
BASSET .....Pathologie chirurgicale.
BAUDOUIN .....Pathologie médicale.
BINET .....Physiologie.
BLANCHETIÈRE .Chimie biologique.
BROCQ .....Pathologie chirurgicale.
BRULÉ .....Pathologie médicale.
CADENAT .....Pathologie chirurgicale.
CHABROL .....Pathologie médicale.
CHIRAY .....Pathologie médicale.
CLERC .....Pathologie médicale.
DEBRÉ .....Hygiène.
DOGNON .....Physique.
DONZELOT .....Pathologie médicale.
DUVOIR .....Médecine légale.
ÉCALLE .....Obstétrique.
FIESSINGER .....Pathologie médicale.
GARNIER .....Pathologie expérimentale
GATELLIER .....Pathologie chirurgicale.
GIROUD .....Histologie.
HARVIER .....Pathologie médicale.
HEITZ-BOYER ...Urologie.
HOVELACQUE ...Anatomie

MM.

HUTINEL .....Pathologie médicale.
JOYEUX .....Parasitologie.
LABBÉ (Henri) ...Chimie biologique.
LARDENNOIS ....Pathologie chirurgicale.
LEMAITRE .....Oto-rhino-laryngologie.
LEROUX .....Anatomie pathologique.
LÉVY-SOLAL .....Obstétrique.
LHERMITTE .....Pathologie mentale.
LIAN .....Pathologie médicale.
MATHIEU .....Pathologie chirurgicale.
MERCIER (Fernand) .Pharmacologie.
METZGER .....Obstétrique.
MONDOR .....Pathologie chirurgicale.
MOURE .....Pathologie chirurgicale.
MULON .....Histologie.
OBERLING .....Anatomie pathologique.
PHILIBERT .....Bactériologie.
QUÉNU .....Pathologie chirurgicale.
RICHET Fils .....Physiologie.
SÉZARY .....Dermatologie et syphiligraphie.
VALLERY-RADOT (Pasteur) .....Pathologie médicale.
VAUDESCAL .....Obstétrique.
VELTER .....Ophtalmologie.
VERNE .....Histologie.
OLIVIER .....Anatomie.

## III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

BUSQUET ..... Pharmacologie.
GUÉNIOT ..... Obstétrique.
LEQUEUX .....Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.

MM.

RETTERER .....Histologie.
ZIMMERN .....Physique.

## IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

| MM. | |
|---|---|
| ALGLAVE | Clinique chirurgicale. |
| AUVRAY | Clinique chirurgicale. |
| CHEVASSU | Clinique chirurgicale. |
| LAIGNEL-LAVASTINE | Clinique médicale. |
| LE LORIER | Clinique obstétricale. |

| MM. | |
|---|---|
| LÉRI | Clinique médicale. |
| MOCQUOT | Clinique chirurgicale. |
| PROUST | Clinique chirurgicale. |
| SCHWARTZ | Clinique chirurgicale. |

## V. — CHARGÉS DE COURS

| | |
|---|---|
| MM. MAUCLAIRE, Professeur sans chaire | Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidents du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes. |
| FREY | Stomatologie. |
| CHAILLY-BERT | Éducation physique. |
| LEDOUX-LEBARD | Radiologie clinique. |
| WEILL-HALLÉ | Puériculture. |

---

*Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*

A MON PERE

A LA MEMOIRE DE MA MERE

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur RATHERY,

Professeur de Médecine expérimentale

à la Faculté de Médecine de Paris,

Médecin de l'Hôtel-Dieu,

Officier de la Légion d'Honneur.

*Hommages respectueux et profonde reconnaissance.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

# INTRODUCTION

Les merveilleux résultats thérapeutiques obtenus dans le traitement du diabète, dès l'apparition de l'insuline, ont classé cette découverte parmi les plus grandes acquisitions des temps modernes. Grâce à la découverte de Mac Leod, Banting et Best, une quantité assez considérable de diabétiques a échappé à une mort certaine et prématurée. Grâce à l'insuline, on a rendu à la vie normale et au travail des malades qui, avant la découverte des médecins canadiens, constituaient une charge pour leur famille et pour la société.

Les bons résultats obtenus dès les premiers temps par l'emploi de l'insuline dans le diabète, résultats véritablement merveilleux lorsqu'il s'agissait du traitement des cas de coma, ont fait naître, dans les cœurs des médecins et des malades, des espérances pleines d'optimisme quant au traitement du diabète et à l'avenir des malades.

On possédait le traitement spécifique du diabète.

On était donc en droit d'espérer la guérison complète et définitive des diabétiques.

Malheureusement, on s'est aperçu bien vite que l'insuline ne pouvait pas être considérée, dans la grande majorité des cas, comme un médicament spécifique absolu, c'est-à-dire curatif du syndrome diabète.

Dès 1923, dans une communication à l'Académie de Médecine, Desgrez, Bierry et Rathery, en s'appuyant sur l'étude des observations de malades chez lesquels on utilisait l'insuline de façon rationnelle, attirèrent l'attention sur l'inconstance des résultats obtenus. D'autres auteurs ont montré, par la suite, qu'il existe des malades qui paraissent complètement rebelles à l'action de l'insuline.

On a publié des observations de diabétiques chez lesquels l'emploi de l'insuline restait sans aucun effet. Ces cas sont heureusement fort rares et la plupart des auteurs est d'accord sur le fait que l'insuline doit être employée dans tous les cas de diabète consomptif, la grande majorité des malades étant sensible à ses effets thérapeutiques.

Néanmoins, à part les quelques observations publiées de malades guéris par l'insuline, on considère actuellement cette substance comme un médicament de substitution, apportant à l'organisme malade le principe que son pancréas ne produit de lui-même que de façon insuffisante. L'insuline remplacerait donc l'hormone secrétée par les ilôts de Langerhans et, dans ces conditions, elle ne ferait que suppléer une sécrétion interne défaillante. Or, cette sécrétion, absolument indispensable pour l'harmonie des phénomènes complexes de la nutrition dans un organisme sain, doit se faire de manière constante, ou tout au moins à certains moments de la digestion.

A la base du syndrome diabète, on trouve l'altération ou l'absence de cette sécrétion pancréatique.

L'insuline la remplace dans la très grande majorité des cas avec succès, mais on ne saurait lui attribuer qu'un effet temporaire ; il faut donc fournir au diabétique, quo-

tidiennement et souvent plusieurs fois par jour, ce principe que son pancréas n'est plus en état de fabriquer lui-même en quantité suffisante, ou qu'il ne produit plus du tout.

L'insuline joue donc, dans le traitement du diabète, le même rôle que les extraits glandulaires dans le traitement des insuffisances endocriniennes.

Elle ne serait qu'un médicament symptomatique, mais, comme nous l'avons déjà dit, son action est manifeste dans la plupart des cas. Elle a été appréciée par les médecins dès le début de son emploi ; c'est cette action symptomatique qui a fait naître de très grandes espérances.

Nous avons vu que dans certains cas, elle reste sans se manifester. Nous devons dire que, par contre, on a signalé des cas d'amélioration considérable. On a même affirmé la guérison.

L'emploi de l'insuline, depuis 1923, est devenu constant dans le traitement du diabète ; aussi, on peut se demander actuellement quels sont les résultats qu'on observe à la suite d'une longue pratique. Nous croyons avoir à présent assez de recul pour pouvoir juger les effets des cures insuliniques prolongées.

Nous sommes en droit de nous demander maintenant si, chez les diabétiques mis au traitement insulinique depuis plusieurs années, on constate :

Une action curative de l'insuline, ou simplement des améliorations ;

Si les améliorations sont transitoires ou durables ;

Si elles portent uniquement sur les manifestations cliniques du diabète, ou également sur les troubles humoraux;

Si l'amélioration n'est en réalité qu'une stabilisation dans l'évolution du diabète ;

Si l'insuline empêche l'évolution et l'aggravation du syndrome.

C'est à ces questions que nous voudrions donner une réponse dans ce travail.

## MÉTHODES DE TRAVAIL

Nous devons dire ici qu'il nous aurait été impossible d'entreprendre et de mener à bien ce travail si nous n'avions pas rencontré, chez notre maître M. le Professeur Rathery, au cours de notre dernière année d'externat, une bienveillance et une sollicitude dont nous lui garderons une reconnaissance dévouée et impérissable. En nous inspirant le sujet de notre thèse, il a mis à notre disposition les observations de tous les diabétiques traités depuis 1923, soit dans son service, à l'hôpital Tenon, puis à l'Hôtel-Dieu, soit à la consultation du service. Les conseils qu'il nous a prodigués nous ont été d'une aide inestimable.

***

Sur un total de plusieurs centaines d'observations de diabétiques, nous n'avons retenu que celles qui concernaient *exclusivement les diabétiques consomptifs.*

Parmi toutes ces observations, nous avons soigneusement choisi uniquement celles qui se rapportaient à des malades soignés par l'insuline depuis au moins un an, et notre choix s'est porté surtout sur les malades qui ont été suivis dans le service, laissant le plus habituellement de côté les observations des malades soignés chez eux.

Nous avons été guidé dans ce choix minutieux par le souci de n'avoir à juger des effets de l'insuline que sur les observations des diabétiques suivis à tous points de

vue avec une régularité parfaite et une observation scrupuleuse.

En procédant de la sorte, nous avons retenu définitivement les observations de 52 diabétiques.

Pour chacun de ces malades, nous avons fait des tableaux individuels, afin d'avoir facilement une vue d'ensemble sur chaque cas.

Dans ce travail, nous ne pouvons reproduire qu'une partie des observations.

Le diagnostic de diabète consomptif chez tous nos malades a été effectué à la suite d'une observation suffisamment longue, et en se basant sur tous les examens de laboratoire que la technique moderne met à la disposition de la clinique. Avant l'institution du traitement insulinique, on a pratiqué régulièrement les dosages de la glycémie, de la glycosurie, ainsi que ceux des corps acétoniques.

Le régime, pour la plupart des malades, contient des hydrates de carbone en quantité réduite ; néanmoins, on a toujours cherché à établir un équilibre de la ration alimentaire. Tous les malades sont restés au même régime au cours du traitement. Pour quelques-uns, on a volontairement augmenté la ration de glucides, lorsqu'on a constaté une élévation du coefficient d'assimilation.

Le contrôle du traitement s'est fait régulièrement, autant par l'observation clinique que par les examens de laboratoire. A des intervalles plus ou moins rapprochés, on a pratiqué les dosages de la glycémie, de la glycosurie

et des corps acétoniques. Les dosages de la glycémie et de la glycosurie ont été effectués dans le laboratoire du service. Les dosages de l'acétone, de l'acide diacétique et de l'acide $\beta$ oxybutyrique ont été effectués dans le laboratoire de M. le Professeur Desgrez.

Les doses d'insuline varient pour chaque malade. On a toujours commencé par de petites quantités qu'on a augmentées progressivement jusqu'à l'atteinte d'une *dose optima.* On s'est toujours gardé d'augmenter le nombre d'unités dès qu'un malade commençait à présenter les moindres phénomènes d'intolérance. Dans cette situation, on a préféré multiplier le nombre des injections quotidiennes, en fractionnant les doses. En procédant de cette manière, on a évité autant que possible l'apparition des phénomènes d'intolérance, tout en faisant bénéficier le malade de la dose dont il avait besoin et qui, parfois, était très élevée.

***

Nous étudierons les résultats de l'insuline d'abord par ses effets cliniques, ensuite par ses effets humoraux.

## EFFETS CLINIQUES

### I. — Action sur l'état général

L'influence de l'insuline sur l'état général des diabétiques consomptifs est des plus nettes. Elle se manifeste par un relèvement du poids, parfois surprenant. Les malades qui depuis plusieurs mois voyaient leur poids diminuer d'une façon considérable — 15 à 20 kilos en moins d'un an — aussitôt mis au traitement, commencent à revenir à leur ancien poids en l'espace de quelques semaines.

L'état général précaire, le mauvais état digestif, la polyphagie, la polydipsie, l'asthénie accablante et la sensation de somnolence, sont rapidement combattus par l'insuline au point que certains malades, dont le mauvais état général empêchait tout travail, au bout d'un certain temps généralement très court, sont capables de reprendre leurs occupations antérieures.

L'aspect général est complètement changé et ceci n'est pas uniquement une apparence trompeuse. A condition de suivre son régime et surtout ses injections, le diabétique consomptif peut mener la vie d'une personne bien portante. Son activité physique peut redevenir normale.

Nous trouvons cette transformation profonde de l'état général par l'insuline presque dans toutes nos obser-

vations. Elle est beaucoup moins évidente chez les diabétiques tuberculeux; nous la trouvons, cependant, dans dans plusieurs cas.

Cette amélioration si complète de l'état général n'est pas un phénomène passager et de courte durée. Elle est durable et se maintient, surtout chez le diabétique non tuberculeux, aussi longtemps que le malade veut bien se soumettre au régime et aux piqûres.

Parmi nos observations, nous possédons celles de quelques sujets qui, au bout d'un certain temps, sans raisons apparentes, par négligence ou parce que se sentant parfaitement bien (se croyant donc guéris) ont cessé brusquement les injections.

Les résultats ne se sont pas fait attendre.

En quelques jours, ces malades maigrissent de plusieurs kilos; une asthénie profonde s'installe progressivement; ils tombent dans une torpeur voisine du coma.

Dans cet état, ils n'hésitent pas à revenir chercher les effets bienfaisants de l'insuline.

Nous croyons important de dire que nous n'avons pas constaté de défaillance de l'insuline dans la plupart des cas semblables. Tout au plus peut-on noter qu'après la suppression de l'insuline pendant quelques jours, on a été obligé, dans certains cas, d'augmenter les doses d'insuline pour arriver aux bons résultats obtenus antérieurement avec des doses moindres.

Chez tous les malades qui sont au traitement insulinique depuis très longtemps — parfois plus de quatre ans — nous avons pu constater un état général excellent.

Tous ces malades, à part leur régime et les injections d'insuline, ont le même genre de vie que les personnes bien portantes.

## II. — Survie

Jusqu'à la découverte de l'insuline, le diabète consomptif était une maladie très grave. La plupart des malades succombaient en quelques mois, soit emportés par une maladie intercurrente (dont la gravité était d'autant plus grande qu'il s'agissait de sujets cachectiques et sans défense organique), soit emportés par le coma, aboutissement presque fatal du diabète consomptif.

Nous avons vu les bons résultats sur l'état général. L'insuline a profondément changé l'évolution du diabète et on peut dire qu'actuellement, en face d'un diabétique, le médecin doit porter un pronostic *quo ad vitam* infiniment meilleur.

La guérison des états comateux est devenue presque une règle. D'ailleurs, le traitement par l'insuline, bien conduit et constamment suivi par les malades, écarte, dans la très grande majorité des cas, l'apparition du coma. De plus, il leur rend la possibilité de lutter avec succès contre une maladie intercurrente.

Nous pouvons dire que la moyenne de la vie des diabétiques est actuellement beaucoup plus grande qu'avant l'apparition de l'insuline, et ceci est surtout évident lorsqu'on étudie les cas de diabète infantile, dont le pronostic était autrefois des plus sombres.

En nous rapportant à nos observations, nous trouvons

— si nous laissons de côté les diabétiques tuberculeux — que nous avons eu 6 décès seulement : 1 par coma, les autres, soit par cessation du traitement, soit par maladies intercurrentes.

### III. — Complications

Les complications qui peuvent frapper un diabétique consomptif sont de natures diverses. La plus redoutable est le coma, mais son apparition n'est due, le plus souvent, qu'à l'interruption du traitement et si on intervient à temps, on peut, presque dans tous les cas, éviter l'issue fatale.

*Le coma* diabétique grave, avec exitus, au cours du traitement insulinique régulier, est devenu exceptionnel. Nous n'en trouvons qu'un seul cas dans les observations que nous avons étudiées.

Il s'agit d'un diabétique consomptif soumis au traitement insulinique depuis 25 mois. L'apparition du coma ne peut être mise sur le compte d'une faute de régime, ou une interruption des piqûres, le malade ayant toujours suivi aussi régulièrement que possible, et son régime, et les injections d'insuline. Il présentait néanmoins une certaine insulino-résistance et son état s'était sensiblement aggravé dans les derniers temps de sa vie. Le coma a été typique, avec respiration de Kusmaul, hypotonie des globes oculaires, augmentation des corps acétoniques. Son début a été brutal et il a emporté le malade en moins de 48 heures, malgré le traitement insulinique intensif et à grosses doses.

*La tuberculose pulmonaire* est une des affections qui frappent avec le plus de fréquence les diabétiques consomptifs. Sur un total de 52 observations que nous avons étudiées, nous constatons la présence de 11 cas de bacillose pulmonaire. Dans tous ces cas le diagnostic clinique a été confirmé par la présence de bacilles à l'examen des crachats, ainsi que par l'examen radiologique des poumons.

Tous les tuberculeux présentant de la glycosurie et des corps acétoniques dans les urines, ont été mis au traitement insulinique comme les autres malades, l'insuline ne constituant pas chez eux une contre-indication absolue, du fait de leur bacillose pulmonaire concomitante.

Nous devons dire tout de suite que c'est chez ces malades que nous avons remarqué une amélioration de l'état général beaucoup moins accentuée et beaucoup plus difficile à obtenir.

Les observations de diabétiques tuberculeux nous montrent que la bacillose suit chez le diabétique son évolution habituelle, en général peu entravée par le traitement insulinique.

C'est la raison pour laquelle nous constatons une mortalité très grande par rapport à celle qu'on observe chez les autres diabétiques consomptifs.

*La gangrène diabétique* se voit beaucoup plus rarement depuis la découverte de l'insuline. En ce qui nous concerne, nous n'en trouvons aucun cas dans nos observations.

*Affections intercurrentes.* — Dans nos observations, nous trouvons deux décès survenus à la suite de maladies

intercurrentes. L'un est dû à la broncho-pneumonie grippale, l'autre à la pneumonie avec pleurésie purulente.

Ces deux cas d'affections intercurrentes suivies de mort ne nous permettent pas de tirer des conclusions définitives, car nous trouvons d'autres observations où les diabétiques consomptifs ont triomphé d'une semblable affection. Tout ce que nous pouvons dire, c'est que ces maladies sont aussi très graves chez le sujet normal et la mort n'est pas une exception chez un tel sujet.

## IV. — Mort

De ce que nous avons exposé plus haut, il résulte que depuis l'emploi constant et régulier de l'insuline dans le traitement du diabète acidosique, la moyenne de la vie des diabétiques est beaucoup plus élevée. Un tel malade doit toujours être considéré comme un malade sérieux ; il doit se soumettre rigoureusement à un traitement bien prescrit et souvent contrôlé, mais il ne peut plus être considéré comme condamné à une mort certaine et à brève échéance.

L'apparition du coma, qui emporte le malade et qui était presque une règle il y a à peine quelques années, est devenue une exception, comme nous l'avons vu.

Les affections intercurrentes restent toujours assez sérieuses pour le diabétique consomptif, mais elles ne lui sont pas toujours fatales.

C'est la tuberculose pulmonaire, survenant comme maladie concomitante au cours du diabète, qui donne la plus grande mortalité. Dans nos 52 observations, nous trouvons 10 décès chez les diabétiques tuberculeux.

## EFFETS HUMORAUX

Nous avons vu, dans le chapitre précédent, que l'action de l'insuline sur l'état général, ainsi que sur les manifestations cliniques du diabète, est très nette. Le pronostic du diabète consomptif a été complètement changé depuis que les injections d'insuline sont devenues le traitement de fond de cette maladie. En ne regardant que les effets cliniques de l'insuline, on est tenté de proclamer la haute valeur thérapeutique de ce médicament. C'est le changement complet qu'on observe cliniquement chez le diabétique consomptif qui a fait naître, dès les premiers temps de l'emploi de l'insuline, de trop grandes espérances. Par la suite, on s'est aperçu que si un diabétique cessait son traitement au bout de quelque temps, alors qu'il avait récupéré toutes ses forces et un très bon état général, il y avait toujours un retour rapide à l'état initial, celui dans lequel se trouvait le malade avant le commencement de son traitement. On a cru donc, par la suite, que l'insuline n'ayant pas une action curative, devait être considérée comme un médicament symptomatique.

Essayer de porter un jugement certain sur la valeur thérapeutique de l'insuline, uniquement d'après les résultats cliniques que l'on observe à la suite du traitement, c'est porter à coup sûr un jugement incomplet et erroné.

C'est d'après les effets sur le trouble qui se trouve à

la base du diabète qu'on doit chercher à se faire une idée claire et complète de la valeur de l'insuline.

L'étude de son action sur la glycémie, la glycosurie et la présence des corps acétoniques, corroborée par celle qu'on observe sur l'état général, permet de juger assez complètement cette valeur thérapeutique, surtout lorsqu'en choisissant les malades, on ne retient que ceux qui sont soumis au traitement depuis assez longtemps. C'est ce que nous avons fait et nous allons exposer ici les effets humoraux que nous avons observés chez nos malades.

## I. — Action sur la glycémie

Le taux de la glycémie chez un diabétique même à jeun est toujours assez élevé, mais son élévation ne traduit pas forcément une gravité plus grande.

Sous l'influence d'un régime pauvre en glucides, on voit quelquefois ce chiffre s'abaisser, mais il reste, en général, supérieur à la normale.

L'action de l'insuline se traduit par un abaissement de la glycémie du diabétique. Cet abaissement est réel chez beaucoup de malades, mais il est exceptionnel que l'insuline abaisse la glycémie d'un diabétique consomptif à la normale.

## II. — Action sur la glycosurie

La glycosurie traduit, dans la grande majorité des cas, l'hyperglycémie, mais elle ne paraît pas être un facteur complètement dépendant de celle-ci. On a déjà fait remarquer que chez plusieurs diabétiques présentant sensible-

ment le même taux de glycémie, on constate des glycosuries inégales. D'autre part, chez un même malade ayant une hyper-glycémie constante, on peut voir une grande variation de la quantité de sucre urinaire, et ceci non seulement dans les échantillons d'urines examinés plusieurs jours de suite, mais même dans les différentes émissions de la journée.

Comme la glycémie, la glycosurie est diminuée par l'emploi de l'insuline. La plupart des malades bénéficient de cette action du médicament. Elle se manifeste d'ordinaire assez rapidement après l'institution de la cure et se prolonge assez souvent, en se maintenant à un taux très abaissé. La glycosurie finit même parfois par disparaître complètement, comme nous allons le voir plus loin.

Les malades qui, avant le traitement, présentaient une glycosurie élevée — atteignant 100, 150, 200 et même plus dans les 24 heures — voient ce chiffre s'abaisser progressivement jusqu'aux environs de 5 à 15 grammes. L'abaissement obtenu se maintient souvent pendant très longtemps, et à l'appui de ceci nous dirons qu'il y a parmi nos observations plusieurs malades qui, soumis au traitement insulinique depuis trois à cinq ans, présentent toujours une quantité de sucre urinaire des plus réduites.

L'abaissement de la glycosurie est quelquefois beaucoup plus difficile à obtenir. Il y a des malades qui, malgré leur traitement, présentent toujours une glycosurie élevée. Nous étudierons en détail ces cas dans le chapitre suivant, quand nous parlerons de l'insulino-résistance.

### III.— Action sur l'élimination des corps acétoniques

Chez un sujet normal, on ne trouve pas de corps acétoniques à l'examen des urines, ou plus exactement on n'en trouve que des traces insignifiantes. Il en est de même dans le diabète simple (bénin). Par contre, ce qui caractérise le diabète consomptif, c'est la *présence constante* de corps acétoniques dans les urines.

Il faut, à ce point de vue, distinguer les acidoses temporaires survenant dans le diabète simple à la suite de causes diverses, comme par exemple : un écart de régime, un excès de travail, une maladie intercurrente, un traumatisme. Ces acidoses sont de courte durée et elles disparaissent avec les causes qui les ont fait apparaître.

Dans le diabète consomptif, la présence de corps acétoniques n'est pas temporaire : elle est permanente : elle fait partie du syndrome et le caractérise. L'acidose est appréciée par la recherche de l'acétone, de l'acide diacétique et de l'acide $\beta$ oxybutyrique.

Les corps acétoniques dans les urines du diabétique consomptif résultent d'une combustion incomplète des lipides et des protides. Cette destruction imparfaite est liée elle-même à l'insuffisance de la combustion des glucides. Ce fait est d'une importance capitale. Il nous explique comment se manifeste l'action de l'insuline sur l'élimination des corps acétoniques. Cette action est indirecte : en favorisant et en améliorant l'assimilation des hydrates de carbone, l'insuline permet aussi celle des matières grasses et azotées.

Certains auteurs admettent toutefois que l'insuline agit

directement sur le métabolisme des protides et des lipides ; nous signalons le fait sans pouvoir aborder ici cette discussion, qui sort du cadre de notre travail.

L'amélioration de l'assimilation des lipides et des protides se traduit, chez le diabétique consomptif mis au traitement insulinique, par l'augmentation progressive du poids du malade. Nous trouvons, dans nos observations, beaucoup de malades qui, en l'espace de quelques semaines, gagnent deux à trois kilos, et l'augmentation du poids suit parallèlement l'amélioration de l'état général.

L'action de l'insuline sur l'élimination des corps acétoniques se traduit par un abaissement des chiffres de dosage de ces corps, et la comparaison de ces chiffres avec ceux obtenus avant l'institution de la cure nous montre l'importance de cette action.

Chez la plupart des diabétiques consomptifs, les corps acétoniques, comme la glycosurie, diminuent de façon très évidente. Cet abaissement est obtenu en quelques semaines et souvent il peut être maintenu pendant très longtemps.

Chez d'autres malades, malgré l'amélioration de l'état général, il est difficile d'obtenir par l'insuline un abaissement des corps acétoniques.

Nous parlerons de ces malades dans le chapitre suivant, quand nous exposerons les résultats thérapeutiques réalisés jusqu'à ce jour par l'emploi de l'insuline dans le traitement du diabète consomptif.

## RÉSULTATS THÉRAPEUTIQUES

Dans ce chapitre, nous allons exposer les résultats thérapeutiques obtenus par les cures insuliniques prolongées.

Les conseils de notre maître, M. le Professeur Rathery, nous ont grandement facilité cette tâche. Il a bien voulu nous indiquer, parmi les observations les plus typiques résultant de sept années de pratique de l'insuline, celles que nous allons publier plus loin. En outre, il a su nous faire comprendre quelle est la valeur actuelle de ce médicament et comment on peut apprécier ses résultats chez des diabétiques différents quant à l'évolution de leur maladie et quant aux effets de l'insuline sur cette évolution.

Nous lui en sommes profondément reconnaissant.

***

Nous distinguerons, parmi les résultats thérapeutiques éloignés de l'insuline, *trois grands types :*

I. — *Amélioration immédiate, puis stabilisation ;*

II. — *Insulino-résistance ;*

III. — *Amélioration vraie.*

### I. — Premier groupe :

#### Amélioration immédiate, puis stabilisation

**C'est le type le plus fréquent.**

A la suite de l'institution du traitement insulinique, les malades de ce groupe voient se produire, en l'espace de quelques semaines, une amélioration considérable de leur état général. En même temps, très rapidement, il y a un abaissement manifeste de la glycosurie et des corps acétoniques.

Le premier tableau nous montre quel a été, après quelques semaines de traitement insulinique, l'abaissement de la glycosurie et des corps acétoniques chez quelques-uns de nos malades qui entrent dans ce groupe. (Voir tableau n° 1).

L'amélioration de l'état général, ainsi que l'abaissement de la glycosurie et des corps acétoniques obtenu dès les premières semaines par l'insuline, restent un effet temporaire, et dès qu'on cesse l'insuline, les accidents réapparaissent et l'état général s'aggrave. Ce sont ces résultats immédiats, mais temporaires, obtenus dans cette grande catégorie de diabétiques qui ont fait dire que l'insuline n'aurait, en somme, qu'une action substitutive.

Par la continuation du traitement, on arrive à maintenir ces malades dans un état de santé en tous points semblable, par les signes extérieurs, à la santé véritable, mais on n'arrive jamais, même en prolongeant le traitement pendant plusieurs années — quatre à cinq ans — à faire disparaître dans les urines, ni le sucre, ni les corps acétoniques.

*Tableau n° 1*

## RÉSULTATS HABITUELS DE L'INSULINE
### dans le traitement du Diabète consomptif
### EFFETS IMMÉDIATS

| Nom | Glycosurie | | Acétone ; ac. diacétique | | Ac. β oxybutyrique | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Avant | Après | Avant | Après | Avant | Après |
| Leu. | 128,6 | 79,1 | 3,96 | 0,09 | 36,3 | 0,43 |
| Duc. | 129 | 99 | 3,18 | 0,08 | 25,9 | 0,33 |
| But. | 360 | 214 | 2,90 | 0,12 | 28,15 | 0,97 |
| Del. | 183 | 80 | 4,31 | 0,25 | 27 | 0,19 |
| Mer. | 173 | 77 | 1,10 | 0,07 | 17,08 | 0,65 |
| Pom. | 67 | 31 | 0,38 | 0,27 | 2,42 | 0,52 |
| Gor. | 41 | 7 | 0,28 | 0,07 | 1,18 | 0,07 |
| Lav. | 100 | 34 | 0,35 | 0,16 | 3,32 | 0,58 |
| Dep. | 49 | 22 | 1,87 | 0,29 | 13,11 | 0,83 |

Le deuxième tableau nous montre le résultat de la cure insulinique chez les malades de ce groupe, en ce qui touche l'élimination du sucre et des corps acétoniques, après plusieurs années de traitement. (Voir tableau n° 2).

Les unités d'insuline nécessaires pour le maintien de l'abaissement des corps acétoniques sont variables avec chaque malade. Il est bon de faire remarquer que pour la plupart des sujets, il faut une dose d'insuline déterminée ; on ne peut pas leur en donner moins, on ne peut pas non plus dépasser cette dose, même de quelques unités, sans que des troubles d'intolérance insulinique n'apparaissent. Cette dose quotidienne absolument nécessaire au diabétique a été dénommée par Desgrez, Bierry et Rathery : *la dose optima.*

Nous avons dit plus haut que les malades qui entrent dans ce groupe sont les plus nombreux. Nous avons, parmi nos observations, une grande proportion de malades chez lesquels le diabète est stabilisé depuis fort longtemps. La continuation du traitement est une condition absolue pour le maintien de cet arrêt dans l'évolution de leur diabète.

Nous exposons ici une observation type.

Il s'agit d'un diabétique qui, après une amélioration immédiate, présente actuellement, au bout de vingt-huit mois de traitement, une stabilisation nette, un arrêt dans l'évolution de son diabète.

*Observation* de M. Cor..., 31 ans. — Le malade consulte le 24 février 1928 pour diabète. Le début remonte à trois mois, quand on lui a trouvé 60 grammes de sucre dans les urines. Il commence à suivre un régime pauvre

*Tableau n° 2*

## RÉSULTATS HABITUELS DE L'INSULINE
### dans le traitement du Diabète consomptif
### EFFETS ÉLOIGNÉS

| Nom | Durée du traitement | Glycosurie | | Acétone ; ac. diacétique | | Ac. $\beta$ oxybutyrique | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Abaissement immédiat | Abaissement tardif | Abaissement immédiat | Abaissement tardif | Abaissement immédiat | Abaissement tardif |
| Leb. | 4 ans | 30 | 30 | 0,10 | 0,10 | 0,32 | 0,31 |
| Laq. | 3 ans | 32 | 7 | 0,15 | 0,09 | 0,77 | 0,50 |
| Fil. | 2 ans | 39 | 29 | 0,20 | 0,24 | 0,56 | 0,31 |
| Cor. | 2 ans | 145 | 159 | 0,24 | 0,86 | 2,87 | 2.47 |
| Bor. | 2 ans | 87 | 63 | 0,12 | 0,15 | 0,37 | 0,42 |
| But. | 1 an 1/2 | 214 | 52 | 0,12 | 0,07 | 0,99 | 0,62 |

en hydrates de carbone, mais pas d'amélioration de l'état général et il se décide à venir consulter.

A l'examen des urines, toutes les réactions sont fortement positives. On lui conseille d'entrer dans le service, ce que le malade fait le lendemain. On lui fait les dosages : il présente une grande quantité de glycosurie et de corps acétoniques (voir tableau plus bas).

Le malade est mis au régime :

300 grammes de pommes de terre,
250 grammes de lait,
aliments permis,

en même temps, on commence l'insuline.

Le malade sort du service un mois et demi après. Le sucre et les corps acétoniques ont diminué, et depuis avril 1928, il y a une véritable stabilisation du diabète, avec amélioration du poids et de l'état général.

| Dates | Poids | Glycosurie | Acétone et ac. diacét. | Ac. β-oxyb. | Insuline |
|---|---|---|---|---|---|
| 25-2-28 | 53k | 204.6 | 2.80 | 15.29 | 40 |
| 16-4- | | 145 | 0.94 | 2.87 | 50 |
| 1-5-29 | 54.200 | 135 | 0.43 | 1.57 | 50 |
| 17-5- | | 114 | 0.29 | 1.21 | 70 |
| 12-1-30 | 55.400 | 76 | 0.53 | 0.97 | 70 |
| 30-1- | | 140 | 0.21 | 1.16 | 60 |
| 4-2- | | 159 | 0.86 | 2.49 | 70 |

Malgré l'amélioration de l'état général, la récupération d'une santé en apparence normale et la stabilisation dont bénéficient ces malades, nous ne pouvons pas dire qu'il s'agit là d'une *amélioration vraie*. Tous ces diabétiques

n'ont qu'une stabilisation temporaire de leur maladie et ils restent des malades fragiles ; ils ne sont pas toujours à l'abri d'une aggravation du syndrome.

Dans l'observation suivante, il s'agit d'une malade qui est au traitement insulinique depuis six ans. Au cours du traitement, cette malade a eu une aggravation de son diabète ; on a été obligé de lui augmenter les doses d'insuline pendant quelque temps pour lui arrêter cette aggravation ; par la suite, on est revenu aux anciennes doses.

*Observation* de M^me^ Dep..., 41 ans. — La malade est diabétique depuis six ans. En janvier 1924, à l'âge de 35 ans, apparition de polyurie, polyphagie et polydipsie ; depuis, amaigrissement continu, diminution de l'acuité visuelle. Elle consulte, à cette époque, un médecin qui lui trouve du sucre dans les urines et lui prescrit un régime pauvre en hydrates de carbone. Aucune amélioration pendant trois mois.

Le 26 mai 1924, elle vient dans le service. A l'examen des urines, on trouve du sucre et des corps acétoniques. On la met au régime :

200 grammes pommes de terre,
aliments permis,

et on commence les injections d'insuline. La malade reste huit jours à l'hôpital. Ses réactions de Gerhardt et Deniges sont devenues négatives ; le sucre persiste. Elle se sent beaucoup mieux, demande à sortir. Elle doit venir tous les jours pour recevoir 30 unités d'insuline.

Au mois de décembre 1925, la malade se sent un peu plus fatiguée. Elle a suivi régulièrement le régime et les

injections d'insuline, mais depuis quelque temps, les réactions de Gerhardt et Deniges sont redevenues positives ; on augmente alors l'insuline à 60 unités, le régime reste le même.

De décembre 1925 jusqu'au 10 janvier 1927, aucune modification en ce qui concerne le traitement. L'état général est satisfaisant. A cette date, on augmente l'insuline à 80 unités en deux fois et ce traitement est continué jusqu'au 12 décembre 1928, quand on revient à 60 unités.

L'état d'amélioration est toujours satisfaisant. On peut dire que cette malade a eu une véritable stabilisation du diabète.

Actuellement, la malade est à 40 unités d'insuline ; le régime est toujours le même : 200 grammes de pommes de terre.

| Dates | Poids | Glycosurie | Acétone et ac. diacét. | Ac. $\beta$ oxyb. | Insuline |
|---|---|---|---|---|---|
| 25- 5-24 | 46k | *** | *** | | 20 |
| 5- 6- | | * | | | 30 |
| 7-12-25 | 45 | 89 | 0.12 | 0.38 | 60 |
| 15- 2-26 | | 231 | 0.14 | 0.56 | 60 |
| 10- 1-27 | | 135 | 0.61 | 2.23 | 80 |
| 29- 1-29 | 52.300 | 104 | 0.77 | 2.08 | 60 |
| 22- 2-30 | | 90 | 0.40 | 1.28 | 40 |

## II. — Deuxième groupe : Insulino-résistance

L'insulino-résistance se traduit par le fait que certains diabétiques sont absolument réfractaires à l'action de l'insuline ; d'autres restent pendant très longtemps sans tirer

aucun profit de ce médicament ou doivent supporter des doses d'insuline progressivement croissantes.

Nous diviserons donc, avec le Professeur Rathery, l'insulino-résistance en :

A) INSULINO-RÉSISTANCE ABSOLUE.

Ici, malgré le traitement insulinique intensif, on ne constate aucun effet, ni clinique, ni humoral.

Nous devons avouer que nous considérons l'insulino-résistance absolue comme exceptionnelle. Nous n'avons pas pu trouver un seul cas correspondant à cette catégorie.

B) INSULINO-RÉSISTANCE RELATIVE.

Celle-ci, par contre, est très fréquente. Elle se manifeste sous des aspects différents ; aussi, nous allons la diviser en quatre sous-groupes.

Nous prendrons des types d'observations :

a) *Doses d'insuline identiques : l'état général s'améliore, l'état humoral s'aggrave.*

L'insulino-résistance se manifeste, dans ce cas, par une élévation de la glycosurie et des corps acétoniques. Le tableau suivant, extrait de l'observation d'un malade qui reçut pendant six mois la même dose d'insuline, montre une aggravation de l'état humoral.

| Glycosurie | Acétone et ac. diacét. | Ac. β oxyb. | Insuline |
|---|---|---|---|
| 47 | 0.22 | 1.00 | 0 |
| 95 | 0.42 | 0.90 | 60 |
| 47 | 0.16 | 1.63 | 60 |
| 40 | 0.18 | 0.78 | 60 |
| 38 | 0.43 | 1.44 | 60 |
| 57 | 0.13 | 1.19 | 60 |
| 105 | | | 60 |
| 71 | | | 60 |
| 73 | | | 60 |

b) *Doses d'insuline augmentées progressivement pour obtenir des effets identiques à ceux du début du traitement.*

*Observation* de M^lle^ Eca..., 26 ans. — Début du diabète en novembre 1927, diagnostic posé en mars 1928. Traitée en ville, par 20 unités d'insuline. Amélioration de l'état général et des corps acétoniques. En juin 1929 entre dans le service pour la première fois, parce qu'aggravation. On augmente les doses de 50 unités en trois fois par jour pendant un mois, puis en deux fois. La glycosurie descend de 18 à 6 grammes. L'acide β oxybutyrique descend de 0 gr. 88 à 0 gr. 33. Son poids passe de 42 kilog. 800 à 44 kilog. Elle sort du service améliorée, mais avec 50 unités au lieu de 20. En novembre 1929 revient pour une nouvelle aggravation. Glycosurie 61 gr., acide β oxybutyrique 1 gr. 77. On augmente l'insuline à 60 unités, puis à 90 ; depuis, la malade est à 90 unités par jour.

Chez cette malade, on a été obligé d'augmenter pro-

gressivement l'insuline pour maintenir un effet thérapeutique identique.

| Dates | Poids | Glycémie | Glycosurie | Acétone et ac. diacét. | Ac. β oxyb. | Insuline |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 23- -6-29 | 42k800 | 2.50 | 18 | 0.34 | 0.88 | 40 |
| 5- 7- | 43.600 | 2.50 | 6 | 0.09 | 0.33 | 50 |
| 17- 7- | 44.700 | 2.60 | 16 | 0.09 | 0.18 | 50 |
| 28-10- | 45.500 | | 62 | 0.41 | 1.16 | 50 |
| 1-12- | | | 61 | 0.61 | 1.77 | 80 |
| 17-12- | 46.200 | | 31 | 0.17 | 0.35 | 90 |

c) *Doses d'insuline augmentées, mais aggravation du diabète.*

*Observation* de M. Bri..., 17 ans. — Début du diabète en janvier 1928. Début brusque par glycosurie, asthénie et mauvais état général, à la suite des oreillons. Glycosurie intermittente, pas de corps acétoniques au début. Il est traité d'emblée par l'insuline, espérant un arrêt du diabète. Au début, 10 unités suffisaient pour faire disparaître pendant quelque temps la glycosurie. Mais en décembre 1928, la glycémie est de 3 gr. 57, glycosurie 42 gr. En janvier, présence d'acétone et acide β oxybutyrique. On augmente l'insuline à 20 unités quotidiennes. En novembre 1928, on augmente encore l'insuline à 50 unités.

Malgré l'amélioration du poids et de l'état général, l'état urinaire s'est aggravé.

| Dates | Poids | Glycémie | Glycosurie | Acétone et ac. diacét. | Ac. β oxyb. | Insuline |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 19- 7-28 | 39k600 | | *** | 0 | 0 | 10 |
| 3-12- | 42.800 | 3.21 | * | 0 | 0 | 10 |
| 13-12- | | 3.57 | * | 0 | 0 | 15 |
| 9- 1-29 | | | 11.60 | 0.25 | 0.74 | 20 |
| 10- 7- | 44.500 | | 9 | 0.12 | 0.46 | 20 |
| 14-11- | | | 70 | 0.25 | 0.48 | 50 |

*Observation* de M^lle^ Han..., 14 ans. — Début brusque en juin 1927 par polyphagie, polydipsie et polyurie. Asthénie et amaigrissement progressif. Glycosurie le matin. Vient consulter à l'Hôtel-Dieu en août 1928. Elle présente, à cette époque, 68 gr. de glycosurie, sans corps acétoniques. On lui prescrit un régime strict, sans hydrates de carbone. Au bout de dix jours : pas de sucre, pas de corps acétoniques, meilleur état général. Le 27 octobre, on lui permet comme régime :

100 grammes pommes de terre,
aliments permis.

Progressivement, on monte la quantité de pommes de terre, et le 28 novembre, elle prend :

300 grammes pommes de terre,
80 grammes pain,
aliments permis.

La glycémie est de 1 gr. 28. On continue ce régime jusqu'au 20 décembre, quand le sucre réapparaît. On commence alors les injections d'insuline (5 unités).

Le 2 février 1928, elle a une glycosurie de 32 gr. 6 et 0 gr. 12 d'acide $\beta$ oxybutyrique. Le 23 mars, la malade a comme régime :

200 grammes pommes de terre,
100 grammes pain,
aliments permis.

Elle se plaint d'une asthénie plus marquée. En mai, la glycémie est montée à 3 gr. 89, le sucre urinaire à 48 gr. et l'acide $\beta$ oxybutyrique à 0 gr. 33. Elle part, à cette époque, à la campagne. On lui conseille de suivre le même régime et le même traitement.

Elle revient consulter en octobre la même année, amaigrie, très fatiguée, avec une augmentation de la glycosurie et des corps acétoniques. (Voir extrait du tableau suivant).

On est forcé de lui supprimer le pain et d'augmenter progressivement les doses d'insuline à 60, 80 et 100 unités. A deux reprises, elle manifeste des crises d'intolérance, malgré la division de la dose en deux piqûres par jour.

L'aggravation des signes urinaires continue. Les taux de la glycosurie et des corps acétoniques sont toujours supérieurs à ceux du début du traitement.

En août 1929, l'état général est bon, mais la malade se plaint à nouveau de fatigue. La dose d'insuline a été portée à 120 unités, mais cela n'empêche pas l'aggravation progressive des signes urinaires.

Actuellement, cette malade est à 140 unités d'insuline. A part une légère amélioration de l'état général, son diabète a eu une évolution progressive vers l'aggravation. L'augmentation des doses n'a pas influencé cette évolution.

| Dates | Poids | Glycémie | Glycosurie | Acétone et ac. diacét. | Ac. $\beta$ oxyb. | Insuline |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 27-10-27 | 36k800 | 1.28 | | | | |
| 6- 2-28 | | | 36.2 | 0.04 | 0.12 | 20 |
| 3- 5- | | 2.96 | 41.4 | 0.08 | 0.25 | 20 |
| 10- 5- | 36.700 | 3.89 | 48.3 | 0.12 | 0.36 | 20 |
| 23-10- | | | 103 | 0.09 | 0.36 | 30 |
| 11-12- | 36.300 | 4.66 | 19 | 0.36 | 1.36 | 90 |
| 20-12- | | | 34 | 0.22 | 1.19 | 70 |
| 17- 2-29 | | | 46 | 0.06 | 0.31 | 100 |
| 13- 5- | 44.200 | 3.80 | 26 | 0.38 | 1.24 | 120 |
| 10-10- | | | 72 | 0.35 | 0.38 | 120 |
| 18- 3-30 | | | 77 | 0.86 | 4.71 | 140 |

d) *Les doses d'insuline ne peuvent pas être augmentées à cause de l'apparition de phénomènes d'intolérance.*

L'insulino-résistance se manifeste, chez cette catégorie de malades, par l'impossibilité où l'on se trouve de ne pas pouvoir augmenter la quantité d'insuline pour obtenir un effet sur le trouble humoral.

Ce sont les phénomènes d'intolérance qui mettent obstacle à l'augmentation des doses. La répartition de la quantité d'insuline en plusieurs injections n'est d'aucun secours et on est forcé de rester en-dessous d'une certaine limite, pour ne pas voir survenir de graves accidents.

L'exemple des deux malades suivants en est typique.

*Observation* de M^me^ Fil..., 28 ans. — La malade vient dans le service en janvier 1928. Le début du diabète remonte à un an, par polyphagie, polyurie, prurit vulvaire

au cours d'une grossesse. En avril 1927, fausse couche ; depuis, asthénie progressive. Elle n'a pas eu de traitement jusqu'à son entrée dans le service.

Son état général est très atteint ; poids 46 kilos. Dans les urines, les réactions de Fehling, Gerhardt et Denigès, sont fortement positives. On la met au régime :

300 grammes pommes de terre,
40 grammes pain,
aliments permis.

En même temps, 40 unités d'insuline en deux fois. De février 1928 jusqu'en mars 1929, la malade a successivement 30, 40 et 60 unités, réparties en deux fois.

La glycosurie n'a été que très peu abaissée ; l'acide $\beta$ oxybutyrique, par contre, a augmenté. On essaye d'augmenter l'insuline par tâtonnements, mais la malade présente quelques malaises sérieux. La plus forte dose qu'elle peut supporter est de 100 unités en deux fois. Aussitôt qu'on augmente cette dose, il y a apparition de malaises.

D'après le tableau suivant, on peut se rendre compte que l'état humoral n'a pour ainsi dire pas été influencé par le médicament. Les phénomènes d'intolérance mettent un grand obstacle à l'augmentation des doses ; néanmoins, si on considère l'état général de la malade, on voit qu'elle tire un grand bénéfice du traitement.

| Dates | Poids | Glycémie | Glycosurie | Acétone et ac. diac | Ac. β-oxyb. | Insuline | Intolérance |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 29- 2-28 | 46k | | 57.05 | 0.27 | 0.65 | 60 | |
| 19- 3- | | | 23 | 0.12 | 0.52 | 40 | |
| 26-10- | 52 | 3.58 | 44 | 0.18 | 0.35 | 40 | |
| 16-12- | 53 | 1 | 11.20 | 0.70 | 2.06 | 60 | |
| 5- 3-29 | | 3.25 | 29 | 0.15 | 0.81 | 70 | Légers malaises |
| 3-10- | 52 | | 26 | 0.10 | 0.37 | 80 | |
| 8-11- | | | 14 | 0.16 | 0.62 | 100 | Malaises |
| 16-12- | 53 | | 29 | 0.24 | 0.31 | 120 | Grande intolér |

*Observation* de M^me^ Gal..., 36 ans. — Début du diabète en octobre 1926, par tous les signes cliniques du diabète. N'a pas suivi de régime jusqu'au 15 février 1927, quand elle entre dans le service. Le dosage montre : glycosurie 159 gr., acétone et acide diacétique 2 gr. 47, acide β oxybutyrique 16 gr. 32.

On la met au régime :

200 gr. pommes de terre,
aliments permis.

On commence immédiatement l'insuline par 20 unités, qu'on augmente progressivement jusqu'à la dose de 80 unités.

Le 2 mars, la malade ne présente plus les réactions de Gerhardt et Deniges. Son état général est parfait ; en deux semaines, elle a pris près de 3 kilos.

Elle sort du service, mais revient tous les jours pour recevoir 30 unités, en une fois ; elle doit suivre le même régime.

En juillet, quelques malaises : palpitations, tremblements, pâleur, sensation de froid après les piqûres. On lui supprime de temps à autre les piqûres, pour un jour seulement. La réaction de Fehling est souvent négative dans les urines du soir.

En février 1929, phénomènes d'intolérance beaucoup plus marqués, et le 19 février elle entre à nouveau dans le service à la suite d'une crise plus violente. On augmente alors l'insuline à 40, puis 60 unités, en deux fois ; cette dernière dose n'est pas supportée par la malade. On arrive à lui faire tolérer 50 unités, et depuis la malade reçoit tous les jours cette dose en deux injections.

Les derniers dosages de cette malade montrent : glycosurie 72 gr., acétone et acide diacétique 0 gr. 63, acide $\beta$ oxybutyrique 6 gr. 61.

On serait peut-être arrivé à des résultats meilleurs si les phénomènes d'insulino-résistance n'empêchaient l'augmentation de l'insuline. La malade a quand même profité de ce traitement : son état général est assez bon ; depuis le début de sa cure, elle a gagné près de 8 kilos.

### III. — Troisième groupe :

### Amélioration vraie du diabète

L'amélioration vraie du diabète se traduit par la disparition, à la suite du traitement insulinique, des signes du diabète. Dans ces cas, l'insuline agit comme un véritable médicament curateur. Nous ne pouvons pas affirmer encore avec certitude, chez ces malades, la guérison du

diabète consomptif. Pour dire guérison, il faut que le métabolisme normal des glucides soit rétabli complètement ; or, la transformation du diabète consomptif en diabète simple n'est pas une preuve de véritable guérison. De plus, il faut suivre les malades pendant un temps suffisamment long, car une rechute peut toujours se produire. Nous dirons donc qu'il s'agit, dans ces cas, d'une *amélioration vraie.*

L'amélioration vraie se traduit :

a) *Par la disparition des signes du diabète, malgré la cessation de l'insuline.*

Dans ce cas, on constate non seulement une amélioration complète de l'état général par l'emploi de l'insuline, mais en même temps une disparition complète de la glycosurie et des corps acétoniques. Cette disparition se maintient même après la cessation du traitement.

Nous exposons ici les observations de deux malades correspondant à ce type. La disparition des signes du diabète se maintient chez eux, même après la cessation de l'insuline, et sous la réserve d'une rechute ultérieure possible, nous considérons ces malades comme très améliorés, sinon guéris.

*Observation* de M. Ric..., 42 ans. — Le malade entre dans le service de M. le Professeur Rathery, le 12 novembre 1929. Ce qui détermine le malade de venir à l'hôpital est une grande *somnolence* survenue depuis trois semaines environ. Il se plaint, en outre, d'une sensation de soif très intense apparue depuis trois mois. Comme il s'était tou-

jours très bien porté, le malade ne s'en inquiète pas et il continue son travail. Par la suite, il remarque que malgré un appétit considérable, il maigrit de plus en plus : il aurait perdu ainsi 16 kilos. Le malade n'a jamais consulté de médecin ; c'est la somnolence qui l'incite à se faire hospitaliser.

L'examen des urines, pratiqué le 12 novembre 1929, montre la présence de :

111 grammes de sucre,
1 gr. 44 d'acétone et ac. diacétique,
5 gr. 58 d'acide $\beta$ oxybutyrique.

sa glycémie est de 2 gr. 52.

On commence immédiatement l'insuline, par doses progressives; en même temps on lui prescrit le régime :

300 grammes pommes de terre,
aliments permis.

En dix jours, la glycosurie et les corps acétoniques baissent considérablement. On laisse le malade avec ce régime et 20 unités d'insuline jusqu'à fin décembre, quand on porte la quantité de pommes de terre à 400 gr. Le 1$^{er}$ février, le malade n'a plus trace de sucre ni de corps acétoniques. On lui permet 500 gr. pommes de terre et on supprime l'insuline.

Le 12 mars, il a une glycémie de 1,20 seulement.

Depuis le 1$^{er}$ février, date à laquelle on a cessé l'insuline, jusqu'au 31 mai, date à laquelle nous avons vu pour la dernière fois le malade, toutes les réactions dans les urines sont toujours restées négatives.

*Observation* de M^me^ Bel..., 45 ans.

Début du diabète en 1927 par polyphagie, polyurie. A l'examen des urines pratiqué à cette époque on a trouvé 65 gr. de sucre par litre d'urine. La malade commence à suivre irrégulièrement un régime, mais elle ne constate pas d'amélioration; par contre, amaigrissement continu, — 15 kilos — asthénie de plus en plus marquée; aménorrhée depuis novembre 1928.

Elle entre dans le service le 25 mars 1929, pour une crise douloureuse retrosternale s'accompagnant de sueurs profuses.

Pendant deux jours elle est mise au régime :

1 litre de lait,
1 litre de tilleul.

Le 27 mars, il n'y a pas de glycosurie, ni d'acétone. On lui permet :

100 grammes pommes de terre,

deux jours après, la quantité de pommes de terre est portée à 300 grammes et, avec ce régime, le sucre et les corps acétoniques réapparaissent.

On commence l'insuline le 1^er^ avril 1929 par petites doses (5 unités) le premier jour. Trois jours après, avec une dose de 15 unités, la malade a un léger malaise. Le 12 avril, elle peut supporter 20 unités, en deux injections. Elle reste avec ce régime et ce traitement jusqu'au 20 janvier 1930, lorsque les réactions deviennent négatives. On diminue alors l'insuline à 10 unités pendant trois semaines et, le 18 février 1930, on cesse complètement les injections.

Son régime comprend 400 gr. pommes de terre; depuis, il n'y a pas eu le moindre accident. Son état général est parfait. Dans les urines, pas de sucre, pas de corps acétoniques.

b) *Par la disparition des signes du diabète avec persistance de la cure insulinique.*

Chez les malades correspondant à ce cas, on constate une rapide amélioration de l'état général ainsi que des signes urinaires. L'acide $\beta$ oxybutyrique et l'acétone disparaissent, par contre la glycosurie persiste. Il s'agit d'une transformation du diabète consomptif en diabète simple, transformation qui exige la continuation de l'insuline.

Tel est par exemple le cas de :

*Observation* de M^me^ Foui..., 53 ans.

Vient consulter en décembre 1929 pour fatigue, anorexie, polydipsie, glycosurie, prurit vulvaire pénible. Début brusque, un mois auparavant. Aucun antécédent pathologique. Le 20 décembre elle présente 22 gr. de sucre, 0 gr. 61 d'acétone et 2 fr. 38 d'acide $\beta$ oxybutyrique. On la met aussitôt au régime :

200 gr. pommes de terre,
aliments permis.

En même temps elle reçoit 20 unités d'insuline. Trois mois après la glycosurie était descendue à 3 gr.; l'acide $\beta$ oxybutyrique à 0 fr. 18. On diminue l'insuline à 10 unités et, le 31 mars, les examens montrent l'absence de glycosurie et de corps acétoniques. On supprime l'insuline pendant 10 jours, quand le sucre remonte à 11 gr.;

pas de corps acétoniques. On reprend l'insuline et, depuis, la malade reçoit tous les jours 10 unités. L'amélioration, chez cette malade, s'est traduite par la transformation de son diabète consomptif en diabète simple. Cette transformation une fois obtenue, doit être maintenue par la continuation de l'insuline.

| Dates | Poids | Glycosurie | Acétone et ac. diacét. | Ac. $\beta$ oxyb. | Insuline |
|---|---|---|---|---|---|
| 16-12-29 | 69k800 | *** | ** | | |
| 20-12- | | 22 | 0.61 | 2.38 | 10 |
| 5- 1-30 | 70 | 8 | 0.30 | 0.53 | 20 |
| 11- 2- | | 3 | 0.11 | 0.18 | 20 |
| 31- 3- | 71 | 0 | 0 | | 10 |
| 3- 4- | | 0 | 0 | | 0 |
| 10- 4- | | 11 | 0 | | 10 |

c) *Par la simple amélioration de l'état diabétique avec persistance de la cure insulinique.*

L'amélioration du diabète consomptif dans ce cas se traduit par la diminution progressive des corps acétoniques et de la glycosurie. La continuation de la cure insulinique est une condition nécessaire du maintien de l'amélioration.

Dans quelques cas, on peut, sans inconvénient, baisser les doses d'insuline, dans d'autres cas, au contraire, les doses doivent rester identiques.

*Observation* de M^me^ Tout..., 28 ans.

La malade vient consulter dans le service le 22 octobre 1928. Le début de son diabète remonte à deux ans par polyurie, polyphagie, asthénie progressive et amaigrisse-

ment. A plusieurs reprises, poussées de furonculose. Elle ne s'en inquiète pas et, pendant deux ans, ne voit aucun médecin, ne suit aucun régime.

En octobre 1928, elle se décide à venir consulter parce que de plus en plus fatiguée. A l'examen des urines, présence de sucre, mais pas de corps acétoniques. Elle est mise au régime strict, pendant trois jours et, le 25 octobre toutes les réactions urinaires sont positives.

On lui prescrit le régime avec :

200 gr. pommes de terre,
40 gr. pain,
aliments permis,

et, en même temps, on commence l'insuline.

L'amélioration de l'état général a été rapide et elle se maintient depuis 18 mois. De plus, en consultant le tableau ci-dessous, on voit qu'il y a eu chez cette malade un abaissement continu du sucre et des corps acétoniques.

| Dates | Poids | Glycosurie | Acétone et ac. diacét. | Ac. β oxyb. | Insuline |
|---|---|---|---|---|---|
| 19-12-28 | 49k800 | 21 | 0.58 | 1.48 | 40 |
| 17- 4-29 | | 17 | 0.26 | 0.62 | 40 |
| 11- 6- | 54.300 | 22 | 0.14 | 0.41 | 45 |
| 9-10- | 54.700 | 4.1 | 0.10 | 0.36 | 50 |
| 20-11- | | 6 | 0.10 | 0.25 | 30 |
| 9- 1-30 | | 2.2 | 0.19 | 0.19 | 30 |

Dans le tableau suivant nous voyons une diminution progressive des corps acétoniques et de la glycosurie, un relèvement continu du poids du malade. Il s'agit d'un diabétique en traitement depuis 4 ans et demi.

**Tableau de l'observation de M. PET.**

| Dates | Poids | Glycosurie | Acétone et ac. diacét. | Ac. β oxyb. | Insuline |
|---|---|---|---|---|---|
| 12-10-25 | 53k | 145 | 5.82 | 13.62 | 80 |
| 15- 1-26 | 58 | 121 | 1.93. | 4.16 | 80 |
| 24- 2- | | 161 | 0.36 | 0.98 | 60 |
| 10-12- | 55.500 | 165 | 0.42 | 0.72 | 60 |
| 31- 3- | 58.200 | 68 | 0.15 | 1.38 | 80 |
| 29- 1-27 | | 127 | 0.15 | 0.48 | 80 |
| 23-10- | 62 | 90 | 0.26 | 0.65 | 70 |
| 15- 1-28 | | 98 | 0.46 | 0.66 | 60 |
| 21- 5- | | 33 | 0.10 | 0.21 | 50 |

En consultant le tableau suivant, on voit que malgré l'abaissement progressif des chiffres du sucre et des corps acétoniques ainsi que de la glycémie, l'insuline ne peut pas être abaissée.

**Tableau de l'observation de Mademoiselle LAV.**

| Dates | Poids | Glycémie | Glycosurie | Acétone et ac. diacét. | Ac. β oxyb. | Insuline |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 21-11-28 | 53k | 3.55 | 100 | 0.35 | 3.32 | 50 |
| 6-12- | 55.700 | | 34 | 0.16 | 0.58 | 30 |
| 16-12- | | | 14.7 | 0.11 | 0.68 | 30 |
| 27- 5-29 | 54 | 4.95 | 90 | 0.08 | 0.33 | 60 |
| 7- 6- | 55.300 | | 61 | 0.08 | 0.36 | 60 |
| 3- 7- | 59.900 | 1.79 | 1.7 | 0.02 | 0.19 | 60 |
| 24-10- | 64 | | 52 | 0.07 | 0.33 | 60 |
| 12- 1-30 | 71.500 | | 3.3 | 0.06 | 0.24 | 60 |

Vu : *Le Doyen*,
H. Roger.

Vu : *Le Président de Thèse*,
F. Rathery.

Vu et permis d'imprimer :
*Le Recteur de l'Académie de Paris*,
S. Charléty.

## CONCLUSIONS

Nous étudions dans notre thèse les résultats thérapeutiques obtenus par les cures prolongées d'insuline dans le diabète consomptif.

La cure insulinique prolongée donne les résultats que nous allons exposer :

I. — L'insuline est le seul médicament réellement actif dont nous disposons actuellement dans le traitement du diabète consomptif. Son emploi doit toujours être associé au régime.

II. — On peut schématiser de la façon suivante les résultats obtenus par l'emploi de l'insuline dans le traitement du diabète consomptif :

A) *Premier groupe.* — L'insuline détermine des effets immédiats, en tous points remarquables, mais la continuation de la cure, même prolongée pendant 3 à 5 ans, n'amène aucune modification, ni en bien, ni en mal, de ces résultats immédiats ; il y a là une stabilisation de la maladie. Qu'on vienne à cesser l'insuline, les accidents réapparaissent immédiatement.

B) *Deuxième groupe.* — L'insuline détermine des effets beaucoup moins nets. Les malades sont

réfractaires à l'action de l'insuline. Il s'agit, dans ces cas, d'*insulino-résistance*. Nous la divisons en :

1° Insulino-résistance absolue. Elle est très rare, car l'insuline a toujours une action au moins sur l'état général.

2° Insulino-résistance relative. Elle est, par contre, très fréquente et elle se manifeste sous des aspects différents :

*a*) Doses d'insuline identiques; l'état général s'améliore mais l'état humoral s'aggrave;

*b*) Doses d'insuline augmentées progressivement pour obtenir des effets identiques à ceux du début du traitement;

*c*) Doses d'insuline augmentées et aggravation du diabète;

*d*) Doses d'insuline impossibles à augmenter : phénomènes d'intolérance.

C) *Troisième groupe*. — L'insuline agit comme médicament curateur en déterminant une amélioration vraie. Cette amélioration se juge :

*a*) Par la disparition des signes du diabète malgré la cessation de l'insuline;

*b*) Par la disparition des signes du diabète avec persistance de la cure insulinique;

*c*) Par la simple amélioration de l'état diabétique, avec persistance de la cure insulinique.

III. — La diversité d'action de l'insuline chez les diabétiques est un argument que notre Maître, M. le Professeur Rathery, a fait valoir, touchant la complexité du mécanisme général du diabète. Le manque — ou l'insuffisance — d'insuline ne suffirait pas à expliquer l'éclosion de la plupart des cas de diabète.

## TABLE DES MATIÈRES


INTRODUCTION ..... 9

MÉTHODE DE TRAVAIL ..... 13

EFFETS CLINIQUES ..... 16

EFFETS HUMORAUX ..... 22

RÉSULTATS THÉRAPEUTIQUES ..... 27

I) *Amélioration immédiate, puis stabilisation* ..... 28

II) *Insulino-résistance* ..... 34

III) *Amélioration vraie* ..... 43

CONCLUSIONS ..... 51



IMPRIMERIE DES PRESSES UNIVERSITAIRES DE FRANCE. — PARIS-AMIENS